



העמותה הישראלית לאוסטאופורוזיס ומחלות עצם (ע"ר)
I.F.O.B israeli foundation for osteoporosis and bone diseases

נייר עמדה לגבי שימוש בסידן ובוטמין D עדכון ינואר 2020

חברי הוועדה לכתיבת נייר העמדה

- פרופ' אורי ליברמן - יו"ר עמותת עיל"א, המחלקה לפיזיולוגיה ולפרמקולוגיה, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, תל אביב
- ד"ר לאה אהרוני - מרפאת דמנציה, מחוז צפון, קופ"ח מאוחדת.
- דר' סיגל אילת אדר - דיאטנית קלינית ואפידמיולוגית המכללה האקדמית בוינגייט ובית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת תל אביב
- פרופ' צופיה איש-שלום - סיו"ר עמותת עיל"א, בית חולים אלישע, חיפה.
- ד"ר רקפת בכרך - רפואת המשפחה, שירותי בריאות כללית
- ד"ר איריס ורד - השירות למחלות עצם ומינרלים, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי המשולב ע"ש חיים שיבא, תל השומר
- ד"ר ליאנה טריפטו - השירות למחלות עצם ומינרלים, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי המשולב ע"ש חיים שיבא, תל השומר
- פרופ' יוסף פולדש - המרכז לאוסטאופורוזיס, בית החולים האוניברסיטאי הדסה, ירושלים
- ד"ר מרב פרנקל - ד"ר מרב פרנקל היחידה לאנדוקרינולוגיה בית החולים האוניברסיטאי סורוקה ואוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע
- פרופ' נעמה קונסטנטיני - המרכז לרפואת ספורט על שם היידי רטברג, שערי צדק.
- פרופ' ברי קפלן - שרותי בריאות כללית ומחלקת נשים בית חולים מעיני הישועה

מזכירת הוועדה

גב' מירה ורדי - מנכ"לית העמותה הישראלית לאוסטאופורוזיס ומחלות עצם

בשאלות בנושא זה ניתן לפנות לעמותת עיל"א באתר <http://www.bone.org.il>

או ב-facebook

רקע:

סידן וויטמין D הינם רכיבים חיוניים לגוף, בעיקר לבריאות העצם. בעשור האחרון מתרבות העדויות בספרות שצריכת הסידן באוכלוסייה המבוגרת נמוכה מהצריכה המומלצת על ידי גופי תזונה בינלאומיים. יחד עם זאת, אין הסכמה חד משמעית לגבי צריכת הסידן המומלצת ומקורות אספקתו. כמו כן קיימות עדויות רבות על סטטוס ויטמין D בלתי מספק באוכלוסייה זו וקיימים ספקות לגבי התועלת שבהערכת סטטוס ויטמין D באמצעות מדידת 250HD בסרום ורמת היעד שלו בסרום. לאחרונה פורסמו מחקרים בהם הועלו חששות לגבי הקשר בין צריכת תוספי סידן וויטמין D וסיכון קרדיוואסקולרי (1), ומנגד, קשר זה לא הודגם במחקרים אחרים (2,3). מטרת נייר עמדה זה להציג את עמדת הצוות המקצועי של העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס ומחלות עצם בנושא צריכת סידן וויטמין D בתזונה ובתוספים.

סידן:

כמות הסידן היומית המומלצת בהתאם לגיל, על ידי מרבית הארגונים המקצועיים בעולם מפורטת בטבלה מס' 1. עדיף להשיג את הצריכה המומלצת של סידן במזון. במידת הצורך ניתן להיעזר ע"י תכשירי סידן במינון הולם בהתאם למצבו הרפואי של המטופל.

טבלה מס' 1- המלצות צריכת סידן יומית (מ"ג) ברחבי העולם לפי קבוצות גיל:

אוסטרליה וניו זילנד (4)	ארה"ב (5)	האיחוד האירופאי (6)	סקנדינביה (7)	בריטניה (8)	
1,000-1,300	1,300	1,150	900	800 (בנות) 1000 (בנים)	מתבגרים
1,000	1,000	950-1,000	800	700	מבוגרים (19-50)
1,300 (נשים) 1,000 (גברים)	1,200 (נשים) 1,000 (גברים)	950	800	700	גיל 50 ומעלה
1,300	1,200	950	800	700	גיל 70 ומעלה

קיימים פערים ניכרים ברחבי העולם בהמלצות לצריכת הסידן. יתכן ומקורם בשיטות לא מושלמות להערכת מאזן הסידן.

מקורות לסידן בתזונה (9-11):

חלב ומוצריו, ירקות ירוקים (לדוגמה ברוקולי, כרוב), טחינה מלאה, אגוזים, שקדים, דגים עם עצמות רכות (כגון סרדינים, סלמון), מזונות מועשרים בסידן, מים קשים, תאנה ומשמש מיובשים, תפוז וקטניות. מומלץ לקרוא את הסימון התזונתי על מוצרים קנויים, להשוות את תכולת הסידן בין מוצרים דומים (יוגורטים, גבינות וכדומה) ולהעדיף מוצרים עם תכולת סידן גבוהה ותכולת מלח נמוכה. רכיבי מזון מסוימים יכולים להפחית את יעילות ספיגת הסידן: חומצה פיסית הנמצאת בסובין, דגנים מלאים ואגוזים; חומצה אוקסלית הנמצאת בכרובית, תרד, עלי סלק (מנגולד), קקאו, קפאין, תה, שומן דקלים, מינרלים כמו ברזל ואבץ בעיקר בתוספים.

שימוש במלחי סידן

סידן הינו המינרל העיקרי בעצם וצריכה נמוכה שלו גורמת למחלות עצם מטבוליות שונות במהלך (12).

ספיגת הסידן מתבצעת במעי, שעורה הממוצע במבוגרים צעירים כ- 35% ויעילותה פוחתת עם הגיל. ירידה בחומציות הקיבה ותזונה עתירת סיבים ודלה בשומן מפחיתים את ספיגת הסידן.

צריכה של פחות מ-400 מ"ג ליום צפויה לגרום למאזן סידן שלילי, הצריכה המומלצת של סידן בנשים ובגברים מגיל 50 הינה כ-1000 מ"ג ביום אם כי סביר שצריכה נמוכה יותר, כ-800 מ"ג ליום יכולה להספיק במקרים רבים. הדרך הרצויה להגיע לצריכת סידן הולמת היא בתזונה, מתוך הבנה שתזונה עתירת סידן מכילה גם רכיבים נוספים המועילים לבריאות העצם. אולם במקרים רבים יש צורך בהשלמה באמצעות תוספים. צריכה מספקת של סידן בתזונה נקשרה במחקרי תצפית לצפיפות עצם גבוהה יותר וצריכת מוצרי חלב מותססים כגון יוגורט וגבינות נקשרה לסיכון נמוך יותר לשבר צוואר ירך. סידן אינו הגורם התזונתי היחיד. ככלל מומלצת תזונה מגוונת שמכילה מוצרי חלב, ירקות ופירות, המספקת רכיבים תזונתיים שונים הקשורים כולם לבריאות העצם: סידן, זרחן, אשלגן, מגנזיום, וויטמינים C ו-K.

שני מלחי הסידן הנפוצים בשימוש קליני הינם קלציום קרבונאט וקלציום ציטראט. סידן מהווה כ-40% ממשקל תכשירי קלציום קרבונאט ו-21% מתכשירי קלציום ציטראט. רוב תכשירי קלציום קרבונאט מכילים 500-600 מ"ג סידן אלמנטלי בכל טבליה ואילו תכשירי קלציום ציטראט מכילים 250-300 מ"ג סידן אלמנטלי. הספיגה המיטבית היא במינון של עד 500-600 מ"ג סידן בכל נטילה. ברוב תכשירי הסידן, אך לא בכלם, כמות הסידן המצוינת על האריזה מתייחסת לכמות הסידן האלמנטלי בטבליה אחת או במנה יומית של מספר טבליות (serving size בטבליות מתוצרת ארה"ב) מומלץ לשים לב לעובדה זו בעת המלצה על השלמת הצריכה על ידי תוסף.

קלציום קרבונאט נספג באופן מיטבי עם הארוחות. ספיגת קלציום ציטראט אינה תלויה בחומציות הקיבה. תכשיר זה מומלץ לכן למטופלים עם ירידה בחומציות הקיבה, בין אם עקב מחלה או כתוצאה מטיפול תרופתי. נוסף על כך, תכשיר זה מומלץ למטופלים, שאורח חייהם, אינו מאפשר להם הצמדת טיפול בסידן לארוחות

במהלך היום. תכשירי קלציום לקטאט וגלוקונאט מכילים כמויות קטנות יחסית של סידן (13%-9%, בהתאמה) והם משווקים בטבליות להמסה במים. הסידן האמורפי שונה מתכשירי סידן אחרים בכך שאינו ערוך במבנה גבישי. ספיגתו נבדקה ב-15 נשים פוסטמנופאוזליות (13) ונצפתה ספיגה יחסית גבוהה יותר במעי ב-11 נשים. מינון הקלציום האמורפי בטבליה 200 מ"ג, כך שבפועל מספק כמות סידן נמוכה יותר מטבליה אחת של סידן קרבונאט. לא הוכח עדיין יתרון לשימוש בתכשיר סידן אמורפי בבני אדם.

כל תכשירי הסידן משמשים כהשלמה לצריכה יומית מומלצת של הסידן בתזונה. במטה-אנליזה של מכון המחקר ע"ש כוכראן (Cochrane) נמצא כי צריכת תוספי סידן ויטמין D מפחיתה סיכון לשברי ירך ב-16% באופן מובהק (14). במחקרים, שהתפרסמו לאחרונה, הועלו חששות לגבי קשר בין צריכת תוספי סידן במינון גבוה לבין סיכון מוגבר לאירועים קרדיוואסקולריים ובין שילוב של סידן עם ויטמין D עם סיכון מוגבר לאירועים מוחיים (1,15). מחקרים אלה לא תוכננו מראש לבדיקת בטיחות קרדיוואסקולרית או צרברוסקולרית של תכשירי הסידן, אלא מדובר בניתוח מישני של עבודות שנועדו לבדיקת יעילות בטיפול באוסטיאופורוזיס. בתצפית ישירה על כחצי מיליון אנשים במסגרת מחקר - UK biobank לא נמצא סיכון קרדיוואסקולרי מוגבר עקב נטילת תוספי סידן (2). מינון נמוך של תוספי מלחי סידן נחשב בטוח. יש צורך במינונים גבוהים רק במקרים מיוחדים כגון הפרעות ספיגה, שימוש בגלוקוקורטיקואידים או ביספוספונאטים או denosumab (16,17).

יש להיזהר במתן תוספי סידן לאנשים עם סיכון לאבני כליה, כולל אלו עם הפרשה גבוהה של סידן בשתן. בדרך כלל אין להגביל צריכת סידן מהתזונה בחולים שאובחנו עם אבני מלחי סידן בדרכי השתן, אך מומלץ להימנע ממתן תוספי סידן.

ויטמין D:

לויטמין D יש תפקיד חשוב במשק המינרלים. ויטמין D מייעל את ספיגת הסידן והזרחן במעי ומשפיע על בריאות השלד והשרירים. ויטמין D פעיל ברקמות רבות נוספות. חסר בוויטמין D נפוץ באוכלוסייה בכלל, בין השאר בגלל שימוש נרחב במסנני קרינה ובמיוחד באוכלוסייה הבוגרת והקשישה, עקב ירידה בייצור האנדוגני בעור עם הגיל ובשל תכולה נמוכה של ויטמין D בתזונה. מקורות לויטמין D בתזונה מוגבלים יחסית וכוללים דגים, שמן דגים, חלב מועשר, חלב סויה מועשר וחלמון ביצה (10,11,18).

רמה נמוכה של ויטמין D בדם קשורה בהגברת סיכון לנפילות ולשברים (19) חסר חמור בוויטמין D מפריע להשקעת המינרלים בשלד וגורם לרככת בילדים ולאוסטיאומלציה במבוגרים (20). חסר בוויטמין D עלול לגרום לחולשת שרירים ולכאבים בלתי ספציפיים בשלד ובשרירים ולחקות מחלות כגון: פיברומיאלגיה, תסמונת העייפות הכרונית ואוסטיאוארתריטיס. במחקרים אפידמיולוגיים נמצא קשר בין חסר בוויטמין D לבין תחלואה מגוונת הכוללת בין היתר מחלות אוטואימוניות, מחלות לב וכלי הדם והפרעות אנדוקריניות.

יתכן שיש לויטמין D חשיבות גם בעיכוב התפתחות גידולים שונים. עם זאת אין הוכחה לתועלת ממתן ויטמין D במרבית המצבים שאינם קשורים לבריאות השלד (21).

חסר חמור בויטמין D (מתחת ל- 12 נ"ג/מל) תואר בחולים לאחר שבר צוואר הירך גם בישראל. במטופלים אלה ניתן להמליץ על מנת העמסה של 50,000 יב"ל אחת לשבועיים למשך חודשיים, אך בהמשך עדיף לעבור למינון יומי או שבועי לפי מידת החסר ויכולת התמדה בטיפול. המינון המומלץ מתן 100 יב"ל/יום לכל נ"ג/מל מתחת ל-20 נ"ג/מ"ל באנשים במשקל תקין ומינון כפול, כלומר 200 יב"ל/יום לכל נ"ג/מל מתחת ל-20 נ"ג/מ"ל במטופלים עם השמנת יתר. לא מומלץ להתחיל טיפול נוגד פרוק עצם בחולים עם חסר חמור בויטמין D לפני תיקון המינרליזציה הלקויה. תהליך זה עשוי להמשך כשנה. הערכת מצב הספיגה של ויטמין D נעשית על ידי מדידת רמת הנגזרת 250HD בסרום. ניתן להיעזר במדידת רמות בדם של סידן, זרחן, פוספטאזה בסיסית והורמון הפרתירואיד (PTH) ובמדידת הפרשת סידן לשתן במשך 24 שעות כדי להעריך את השפעתו הביולוגית של הויטמין.

רמה מספקת של ויטמין D חשובה לשמירה על רמות תקינות של סידן וזרחן בדם ולמניעת הפרשה עודפת של PTH.

טבלה מס' 2 : רמות 250HD בדם מסווגות לשלוש דרגות :

הגדרה	הגדרה באנגלית	רמה בדם, נ"ג/מ"ל	רמה בדם, ננומול/ל
חסר חמור	Severe Deficiency	פחות מ- 12	פחות מ- 30
חסר	Deficiency	12-20	30-50
רמה רצויה	Desired range	20-40	50-100

רמות 250HD מעל 40-45 נ"ג/מ"ל (מעל 100-112 ננומול/ל) נקשרות לסיכון מוגבר לנפילות.

סיווג זה אינו נגזר מהתפלגות רמות 250HD באוכלוסייה. ערך סף תחתון רצוי של 20-30 נ"ג/מ"ל נקבע על פי השפעת ויטמין D על משק המינרלים והסיכון לנפילות. אין די מידע על מנת לקבוע מהן הרמות המיטביות של פעילות ויטמין D במערכות אחרות.

הצריכה היומית המומלצת לנשים ולגברים מגיל 50 ואילך היא 1,000 - 800 יח' ליום. זהו מינון בטוח, שאינו דורש ניטור של רמת ויטמין D. מינון זה נמצא יעיל להאטת קצב דלדול רקמת העצם בגיל מבוגר ולהפחתת הסיכון לנפילות ולשברים (19).

יש לשקול מדידת רמת 250HD במצבים, שבהם עולה חשד לחסר משמעותי, כגון אצל קשישים חוסים בבתי אבות, באוכלוסיות שאינן נחשפות במידה מספקת לשמש (22), בחולי אוסטיאופורוזיס ועוד. יש לשאוף להגיע לרמה המומלצת של 20-40 נ"ג/מ"ל (50-100 ננומול/ל).

יש לתקן לחסר בויטמין D בעזרת תכשירי ויטמין D3 ולא באמצעות נגזרות פעילות כגון: $1-\alpha D_3$ או $1,25 D_3$ דיהידרוקסיוויטמין D. כמו כן יש להיזהר בשימוש בתכשירים המשולבים עם ויטמין A במינון גבוה.

תיקון רמת ויטמין D מצריך לעתים קרובות מינונים גבוהים מהמינון הדרוש באופן שגרתי. ניתן לערוך בדיקת ביקורת להערכת מידת התיקון והתאמת מינון הויטמין לאחר 4 - 2 חודשי טיפול. לאחר שהושגה הרמה הרצויה מומלץ להתמיד במינון האחרון ולנטר את רמות הסידן וויטמין D בדם פעם בשנה. הקפדה על נטילה סדירה של 1000 - 800 יח' ויטמין D ליום מגיל 50 ואילך בנשים ובגברים מונעת בדרך כלל חסר קשה של ויטמין D ואינה מצריכה בדיקות מעקב כלשהן. ניתן לתת ויטמין D במינון יומי או שבועי ע"פ שיקול קליני. מינונים גבוהים במרווחים גדולים יותר אינם מומלצים (23-26).

סימוכין:

1. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, Okunrintemi V, Riaz I Bin, Khan MS, Kaluski E, Murad MH, Blaha MJ, Guallar E, Michos ED. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med* 2019. doi:10.7326/m19-0341.
2. Harvey NC, D'Angelo S, Paccou J, Curtis EM, Edwards M, Raisi-Estabragh Z, Walker-Bone K, Petersen SE, Cooper C. Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort. *J. Bone Miner. Res.* 2018. doi:10.1002/jbmr.3375.
3. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2016. doi:10.7326/M16-1165.
4. National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2006 vers. Available at: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nutrient-reference-dietary-intakes.pdf>.
5. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2010. doi:10.1017/S1368980011000565.

6. **EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017.** Available at:
https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2017_09_DRVs_summary_report.pdf .
7. **Nordic nutrition recommendations 2012.** Available at:
<https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
8. **British NUtrition Foundation 2017.** Available at:
https://www.nutrition.org.uk/attachments/article/907/Nutrition_Requirements_Revised_August_2019.pdf .
9. **Protein L, Nuts U.** NOF Bone Healthy Ingredients Instructions : Choose (1) EXCELLENT source of Calcium or (2) GOOD Sources of Calcium PLUS at least 2-3 other bone healthy ingredients from those listed. (1):2-3.
10. **NOF: Food and your bones.** Available at:
<https://www.nof.org/patients/treatment/nutrition/>.
11. **NOS. Further food facts and bones.** Available at:
<https://theros.org.uk/media/1576/b-further-food-facts-and-bone.pdf>.
12. **Harvey NC, Biver E, Kaufman J-M, Bauer J, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Coxam V, Cruz-Jentoft A, Czerwinski E, Dimai H, Fardellone P, Landi F, Reginster J-Y, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Rizzoli R, Cooper C.** The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos. Int.* 2017. doi:10.1007/s00198-016-3773-6.
13. **Vaisman N, Shaltiel G, Daniely M, Meiron OE, Shechter A, Abrams SA, Niv E, Shapira Y, Sagi A.** Increased calcium absorption from synthetic stable amorphous calcium carbonate: Double-blind randomized crossover clinical trial in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2014. doi:10.1002/jbmr.2255.
14. **Avenell A, Mak JCS, O'connell D.** Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4.
15. **Lewis JR, Zhu K, Prince RL.** Adverse events from calcium supplementation: Relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J. Bone Miner. Res.* 2012. doi:10.1002/jbmr.1484.

16. Cummings MD SR, Martin MD JS, McClung MD MR, Siris MD ES, Eastell MD R, Reid MD IR, Delmas MD, PhD P, Zoog PhD HB, Austin MS M, Wang MA A, Kutilek MD S, Adami MD, PhD S, Zanchetta MD J, Libanati MD C, Siddhanti PhD S, Christiansen MD C. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):756–765.
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Ping CL, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007. doi:10.1056/NEJMoa067312.
18. Osteoporosis Diet & Nutrition: Foods for Bone Health. Available at: <https://www.nof.org/patients/treatment/nutrition/>. Accessed August 31, 2019.
19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* 2012. doi:10.1056/NEJMoa1109617.
20. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women. *N. Engl. J. Med.* 1992. doi:10.1056/NEJM199212033272305.
21. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: A trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. doi:10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
22. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. doi:10.1002/14651858.CD007146.pub3.
23. Sanders KM, Seibel MJ. Therapy: New findings on vitamin D3 supplementation and falls-when more is perhaps not better. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. doi:10.1038/nrendo.2016.29.

24. **Smith LM, Gallagher JC, Suiter C.** Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.03.015.
25. **Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC.** Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2010. doi:10.1001/jama.2010.594.
26. **Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ.** U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: Results from the prospective population-based CHAMP study. *J. Bone Miner. Res.* 2014. doi:10.1002/jbmr.2230.